

Klíčový enzym a jeho blokátor - objev s potenciálem pro boj proti rakovině

6.6.2025 - Dalibor Blažek | Grantová agentura ČR

Cyklin-dependentní kinázy (CDK) jsou důležité pro regulaci buněčného cyklu, což je proces kontrolující růst a dělení buněk. Byly objeveny již před 35 lety a jejich význam při regulaci buněčného cyklu v roce 2001 potvrdilo udělení Nobelovy ceny. Hrají také klíčovou roli při přepisu genetické informace do RNA, tedy v mezikroku pro tvorbu proteinů v buňkách. Inhibitory blokující CDK byly v posledních letech schváleny pro léčbu rakoviny a u dalších nyní probíhají klinické testy.

Projekt vedený Daliborem Blažkem se zaměřil na studium jednoho z přehlížených členů této skupiny, konkrétně kinázy CDK11, a jejího inhibitoru OTS964. Ten jako úplně první inhibitor CDK11 identifikovali v roce 2019 američtí vědci. Původně se předpokládalo, že tento inhibitor, který na myším modelu vykázal protinádorovou aktivitu, blokuje úplně jiný enzym, ale nakonec se ukázalo, že se zaměřuje právě na CDK11. Objev umožnil detailně studovat funkci CDK11 v buňce a zjistit, jak přesně OTS964 funguje.

Molekulárně-biologická laboratoř, v jejímž čele Blažek stojí, studuje CDK11 už více než 12 let. Již při prvních experimentech bylo zřejmé, že tento enzym má v buňkách důležitou roli, ale chyběly nástroje a metody k jeho podrobnému studiu. Po letech práce a získávání předběžných dat se v roce 2016 Blažkovi podařilo získat první grant od GA ČR.

Díky tomu vědci zjistili, že CDK11 hraje klíčovou roli při přepisu specifických genů, které produkují takzvané histony – proteiny obalující DNA. Výzkum Blažkova týmu tak ukazuje novou důležitou funkci enzymu CDK11. Nová znalost může vědcům pomoci nejen lépe pochopit, jak buňky regulují svou genetickou informaci, ale zároveň poskytnout i nové nástroje a efektivní přístupy pro boj s rakovinou a dalšími nemocemi.

Další výzkum, na kterém se vedle Blažkovy skupiny podílely i týmy dalších vědců, ukázal, že CDK11 hraje hlavní roli v sestřihu RNA. V rámci tohoto procesu se z nově vytvořené RNA odstraní nepotřebné části, aby mohla být použita pro výrobu funkčních proteinů. CDK11 je součástí komplexu proteinů, který tento sestřih reguluje.

Když je CDK11 blokována inhibitorem OTS964, proces sestřihu se zastaví. To může mít významný dopad na rakovinné buňky, jejichž množení silně závisí právě na sestřihu RNA. U OTS964 byla již dříve zdokumentována protinádorová aktivita v modelovém organismu, proto má tento objev značný aplikační potenciál. Objev navíc definuje další funkci v buňce, která je regulovaná skupinou lidských CDK.

Identifikace buněčné funkce CDK11 a charakterizace OTS964 Blažkovým týmem byly publikovány v prestižním časopise *Nature* (2022). Cesta k tomuto úspěchu však nebyla jednoduchá a velkou roli sehrálo několikaleté financování výzkumu ze strany GA ČR. Na počáteční financování v roce 2016 navázal v roce 2020 další grant a výsledky výzkumu vzbudily velký zájem nejen v akademických kruzích, ale i v biotechnologickém sektoru.

Tento úspěch byl výsledkem spolupráce mnoha odborníků z různých oborů – chemiků Kamila Parucha (Přírodovědecká fakulta MU) a Stefana Knappa (Univerzita Johanna Wolfganga Goetheho, Frankfurt), bioinformatiků Caroline Friedel (LMU, Mnichov) a Igora Ruize de los Mozos (Navarrská

univerzita, Pamplona) a molekulárních biologů Jerneje Uleho (Crickův ústav, Londýn) a Zbyňka Zdráhala (CEITEC MU). Právě multidisciplinární přístup byl pro úspěch tohoto komplexního projektu klíčový.

Výzkum byl v minulém roce oceněn Cenou předsedy GA ČR.

<https://gacr.cz/klicovy-enzym-a-jeho-blokator-objev-s-potencialem-pro-boj-proti-rakovine>